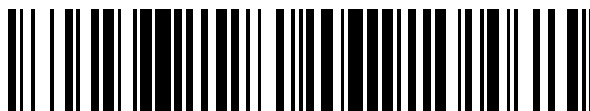


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 128**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 38/095** (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/JP2016/082897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17073798**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16860025 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3369429**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal**

30 Prioridad:

**30.10.2015 JP 2015214481**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.07.2020**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)  
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**MARUO, SUSUMU;  
NAGANO, ATSUHIRO;  
NONAKA, YUKO y  
FURUKAWA, RYO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 774 128 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal

5 [Campo técnico]

**[0001]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal y particularmente se refiere a una composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal que contiene oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma como ingrediente activo.

10 [Técnica anterior]

**[0002]** La oxitocina se sintetiza en el núcleo hipotalámico del cerebro y es una hormona peptídica que consta de nueve aminoácidos secretados por las terminales nerviosas de la hipófisis. La oxitocina es una hormona conocida desde hace mucho tiempo, se encuentra que tiene una acción de efecto promotor de la lactancia y se ha utilizado como una gota para la nariz (nombre del producto: Syntocinon).

15

**[0003]** En los últimos años, dado que se informó que la administración de oxitocina como gotas nasales tiene un efecto de aumentar la confianza en los demás, se ha intentado desarrollar gotas nasales como un fármaco terapéutico que mejora el comportamiento social. En el caso de una gota nasal para promover la lactancia, la administración es temporal y la dosis de oxitocina es baja. Por otro lado, en el caso de una caída de la nariz para mejorar el comportamiento social, la administración puede durar mucho tiempo y la dosis de oxitocina puede ser mayor. Por lo tanto, se desea desarrollar una gota nasal que tenga una alta absorción de oxitocina a través de la mucosa nasal y menos problemas de seguridad.

20  
25  
30

**[0004]** Hasta el momento, como un método para mejorar la absorción transmucosal de la oxitocina, PTL 1 propone un método para uso de tolmetina o una sal del mismo como material absorbente. En los ejemplos, aunque se demostró que el uso de tolmetina sódica como material absorbente mejora la absorción a través de la membrana mucosa rectal, no se mostró un efecto de mejora de la absorción a través de la mucosa nasal. Además, la preocupación de seguridad no se elimina por irritación de la mucosa nasal y daño a las células de los tejidos en el caso de la administración a largo plazo de un medicamento que contiene un absorbente como el tolmetin sódico.

**[0005]** Como un método para mejorar la absorción de un péptido o un fármaco proteico a través de la mucosa nasal, aunque no la oxitocina en sí misma, se informa una gran cantidad de absorbentes distintos de la tolmetina mencionada anteriormente (NPL 1, NPL 2) incluyendo ácidos biliares, agentes quelantes, tensioactivos, ácidos grasos, glucósidos como saponina, sacáridos como quitosano, ciclodextrinas, fosfolípidos y similares. Además, se proponen métodos que utilizan el ajuste de las propiedades físicas, como la presión osmótica, el pH y la viscosidad de un fármaco y varios sustratos poliméricos (PTL 2-4).

35  
40  
45  
50

**[0006]** Por ejemplo, PTL 2 muestra que para una hormona de péptido secretina, la absorción se mejora mediante la preparación de una gota nasal que contiene la secretina en donde una relación de presión osmótica se eleva a 1-5. Además, para una secretina, se muestra que la absorción se vuelve máxima en una solución acuosa que contiene cloruro de sodio 0,46 M (relación de presión osmótica 3) (NPL 3). Además, PTL 3 muestra que para el factor de crecimiento similar a la insulina I, se promueve la absorción preparando una formulación líquida para la caída de la nariz, que contiene el factor de crecimiento similar a la insulina I, en donde está contenido un polímero de carboxivinilo. Por el contrario, NPL 4 muestra que, aunque la absorción de nifedipina ocurre inmediatamente al usar polietilenglicol como sustrato, la absorción es baja cuando se usa un polímero de carboxivinilo. Tenga en cuenta que un polímero de carboxivinilo no está contenido en el Syntocinon mencionado anteriormente: un producto comercial de un agente transnasal de oxitocina. Además, PTL 4 muestra que para una hormona peptídica calcitonina de salmón, se mejora la absorción preparando una gota nasal, que contiene una hormona peptídica calcitonina de salmón, en donde está contenida la celulosa cristalina como material insoluble en agua y/o poco soluble en agua, y la presión osmótica (osmolalidad) es de 60 mOsm o menos. Por otro lado, la osmolalidad del Syntocinon mencionado anteriormente, un producto comercial de un agente transnasal de oxitocina, es alta a 629 mOsm (relación de presión osmótica 2).

55  
60

**[0007]** Aunque se espera que los métodos que utilizan la presión osmótica y sustratos de polímero para reducir la irritación a nasal mucosa y el daño a las células del tejido para el caso de administración a largo plazo y son favorables desde el punto de vista de la seguridad, no estaba claro si estos métodos propuestos hasta ahora pueden mejorar la absorción de oxitocina a través de la mucosa nasal, porque un péptido en general tiene baja permeabilidad a través de la mucosa nasal debido a su alto peso molecular y, como se mencionó anteriormente, los efectos de la presión osmótica y un sustrato de polímero varían según el tipo de péptido.

[Lista de citas]

[Literatura de patentes]

65 **[0008]**

[PTL 1]  
Publicación de patente japonesa N° 3705620

5 [PTL 2]  
Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N° Sho 60-123426

[PTL 3]  
10 Publicación de patente japonesa N° 2734554

[PTL4]  
Publicación de patente japonesa N° 5142420

15 [Literatura no patente]

**[0009]**

[NPL 1]  
20 Indian Journal of Pharmaceutical Sciences., 1996, 58 (1), págs. 1-8

[NPL 2]  
DDT vol. 7, núm. 18 de septiembre de 2002, págs. 967-975

25 [NPL 3]  
Chem. Pham Bull. 37 (12) 3359-3362 (1989)

[NPL 4]  
Chem. Pham Bull. 35, 304-1 (1987)

30 **[0010]** K. Kuotsu et al., Science Asia, vol. 33, N° 1, págs. 57-60, 2007, se refiere a una formulación de gel nasal de oxitocina desarrollada utilizando un agente mucoadhesivo natural obtenido del fruto de *Dellinia indica* L. y postula que esta forma de dosificación sin aguja puede reemplazar las inyecciones de oxitocina en el futuro.

35 [Sumario de la invención]

[Problema técnico]

40 **[0011]** Un objeto de la presente invención es desarrollar una gota nasal que exhiba una alta absorción de oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma a través de la mucosa nasal y tiene poca preocupación de seguridad.

[Solución al problema]

45 **[0012]** Como resultado de estudios serios para resolver el problema mencionado anteriormente, los presentes inventores han encontrado que el objeto de la presente invención mencionado anteriormente se logra preparando una composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal que es una formulación acuosa que contiene oxitocina o un sal de adición de ácido del mismo, o un derivado del mismo seleccionado de i) demoxitocina y carbetocina y sales de adición de ácido del mismo, y ii) un derivado en donde se añaden polisacárido y polietilenglicol como un conector, y además contiene un polímero de carboxivinilo y se caracteriza por que tiene una osmolalidad de 0-200 mOsm, completando así la presente invención.

55 **[0013]** En otras palabras, la presente invención es una composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal que contiene oxitocina o una sal de adición de ácido del mismo, o un derivado del mismo como se define en la reivindicación 1 y un carboxivinilo polímero, y se caracteriza por tener una osmolalidad de 0 -200 mOsm.

**[0014]** Además, la presente invención contiene además una sal, y preferiblemente tiene la viscosidad de 100-10.000 mPa·s, y más preferiblemente 1500-2800 mPa·s.

60 **[0015]** Además, la presente invención tiene una osmolalidad de 0-200 mOsm.

**[0016]** Además, la presente invención contiene preferiblemente 0,1-2,0% en peso de un polímero de carboxivinilo en base a la cantidad de una composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal.

65 **[0017]** Además, la presente invención contiene preferiblemente 0,01-20 mM de una sal basado en la cantidad de una composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal.

[Efectos ventajosos de la invención]

5 **[0018]** Según la presente invención, es posible obtener una gota nasal que exhibe una alta absorción de oxitocina a través de la mucosa nasal y tiene poca preocupación de seguridad.

[Breve descripción de los dibujos]

10 **[0019]** [Fig. 1] El gráfico muestra un cambio temporal de la concentración de oxitocina en plasma de conejo para cada Ejemplo 4 y Ejemplo Comparativo.

[Descripción de las realizaciones]

15 **[0020]** En una composición farmacéutica de la presente invención, una mejora notable de absorción de oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma no puede obtenerse solamente por la reducción de la osmolalidad de una composición acuosa que contiene oxitocina o un sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma sin agregar un polímero de carboxivinilo. Tampoco se puede obtener una mejora notable de la absorción de oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma dejando la relación de presión osmótica de una composición acuosa a 1 (isotónica) o más y solo agregando un polímero de carboxivinilo. Es decir, en una composición acuosa que contiene oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma, se logra una mejora notable de la absorción al agregar un polímero de carboxivinilo y, al mismo tiempo, disminuir la osmolalidad a 0-200 mOsm.

25 **[0021]** En la presente invención, la oxitocina, el ingrediente activo, es un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de CysTyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly. La oxitocina puede ser una sal de adición de ácido de la misma, y un ejemplo típico de una sal de adición de ácido incluye acetato, aunque no se limita a la misma. Los derivados de oxitocina incluyen demoxitocina y carbetocina, una sal de adición de ácido de los mismos, un derivado en donde se añaden polisacárido y polietilenglicol como un conector. Además, el contenido de oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma en la presente invención puede determinarse dependiendo de una enfermedad diana del tratamiento y un propósito terapéutico tal como un síntoma, una edad y similares de un paciente diana, y, aunque no se determina incondicionalmente, por ejemplo, se puede determinar a 0,001-1,0% en peso basado en la cantidad del fármaco, y preferiblemente 0,004-0,4% en peso.

35 **[0022]** La osmolalidad de la composición de la presente invención es 0-200 mOsm, más preferiblemente 0-150 mOsm, se vuelve aún más preferible en el orden de 0-100 mOsm, 0-70 mOsm, 0-50 mOsm, 0-30 mOsm y 0-10 mOsm. Tenga en cuenta que la osmolalidad en la presente invención se determina como osmolalidad (mol/kg) usando un método crioscópico, que puede considerarse numéricamente igual a la osmolaridad (mol/L) en la región de concentración diluida hasta al menos aproximadamente 1000 mOsm. Por lo tanto, el valor es el mismo incluso si la unidad se expresa en osmolaridad (mol/L). Además, en la presente invención, la osmolalidad se puede describir como presión osmótica.

40 **[0023]** Un osmolito se puede utilizar para ajustar la presión osmótica en la presente invención. Los ejemplos de osmolitos, no limitados en particular siempre que sean solubles en agua, incluyen sacárido como glucosa, fructosa y maltosa, alcoholes como glicerina, alcoholes de azúcar como D-sorbitol, D-manitol y xilitol, sales como cloruro de sodio, y similares. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de un tipo o dos o más tipos.

45 **[0024]** En la presente invención, un polímero de carboxivinilo no se limita la medida en que es un polímero hidrófilo que tiene ácido acrílico como una estructura de unidad principal, o hinchable y capaz de espesante soluble en agua. Puede estar parcialmente puenteado y un copolímero que contiene otra estructura unitaria. El polímero de carboxivinilo tiene preferiblemente un contenido de grupo carboxilo de 50-75%. Además, la viscosidad de una solución acuosa de polímero al 0,5% en peso es preferiblemente 20.000-50.000 (25°C, pH 7,3-7,8). Específicamente, se incluyen Carbopol® 910, 934, 934P, 940, 941, 971PNF, 974PNF y similares de la Corporación Lubrizol. Entre ellos, Carbopol® 934, 934P, 974PNF tienen un alto efecto espesante y son más preferibles. Los polímeros de carboxivinilo de otras compañías que tienen la misma propiedad también son igualmente preferibles.

55 **[0025]** Además, el contenido del polímero de carboxivinilo en la presente invención se puede configurar opcionalmente dentro del intervalo que permite que el fármaco a ser rociado por un dispositivo de administración nasal, y es preferiblemente 0,1-2,0% en peso basado en la cantidad de la droga, más preferiblemente 0,2-1,0% en peso, y además se vuelve más preferible en el orden de 0,3-1,0% en peso y 0,3-0,6% en peso.

60 **[0026]** Además, una composición acuosa que contiene oxitocina o una sal de adición de ácido del mismo, o un derivado del mismo, que contiene además un polímero de carboxivinilo y que tiene una osmolalidad de 0-200 mOsm, preferiblemente tiene una viscosidad de 100-10.000 mPa·s para mejorar absorción de un ingrediente activo a través de la mucosa nasal. Cuando la viscosidad es inferior a 100 mPa·s, se hace difícil obtener un efecto de mejora suficiente para la absorción de oxitocina a través de la mucosa nasal, y cuando la viscosidad excede los 10000 mPa·s, se hace difícil pulverizar manualmente debido al aumento de la presión de empuje durante administración con un dispositivo

65

de administración nasal, y se hace difícil rociar uniformemente debido al aumento del diámetro de las partículas de gota durante la pulverización, lo que no es preferible.

**[0027]** La viscosidad en la presente invención se ajusta, dentro del intervalo que permite que el fármaco a pulverizar por un dispositivo de administración nasal, por una sal preferiblemente a 100-10.000 mPa·s, y es más preferiblemente 200 a 10.000 mPa·s, más preferiblemente 100-5000 mPa·s, más preferiblemente más 500-5000m Pa·s, y se vuelve más preferible en el orden de 1000-3000 mPa·s, 1500-2800 mPa·s y 1800-2500 mPa·s. Las sales en la presente invención para ajustar la viscosidad, aunque no están limitadas en particular siempre que sean solubles en agua, incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de zinc, carbonato de potasio, sulfato de magnesio e hidrogenofosfato de sodio, y sales orgánicas como citrato de sodio, edetato de sodio, sorbato de potasio, clorhidrato de arginina, clorhidrato de lisina, aspartato de sodio, aspartato de magnesio, capilato de sodio, gluconato de sodio, gluconato de sodio, glutamato de sodio, succinato de sodio, acetato de sodio, acetato de calcio, tartrato de sodio y malato de sodio. Las sales se pueden agregar de uno o más tipos. La viscosidad que se imparte mediante la adición del polímero de carboxivinilo mencionado anteriormente se reduce mediante la adición de las sales, y se ajusta a una viscosidad particular prevista seleccionando el tipo y cantidad de sales a añadir. El ajuste de la viscosidad no se realiza necesariamente mediante la adición de sal, pero se puede realizar mediante agitación y similares.

**[0028]** Además, el contenido de sal en la presente invención se puede configurar opcionalmente dentro del intervalo tal que la viscosidad de una solución acuosa que contiene un polímero de carboxivinilo se ajusta a un intervalo preferible, como 100-10.000 mPa·s. En adición, durante la adición de un polímero de carboxivinilo, la sal tal como se puede añadir de antemano o al mismo tiempo, o puede añadirse después de la adición de un polímero de carboxivinilo. Además, se puede agregar por separado una sal de una sustancia ácida y una sustancia básica. La cantidad de sal a añadir a la composición es preferiblemente de 0,01-20 mM y más preferiblemente de 0,1-4 mM.

**[0029]** El pH en la presente invención es preferiblemente pH 2,5 hasta 7,5, más preferiblemente pH 3,0-6,0, y particularmente preferiblemente pH 3,5-5,0. Además, los reguladores de pH, aunque no están limitados en particular siempre que sean solubles en agua y sean capaces de ajustar el pH dentro del rango mencionado anteriormente, incluyen específicamente, por ejemplo, hidróxido de sodio, arginina, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido bórico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, una sal del mismo y similares. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de un tipo o dos o más tipos.

**[0030]** Además, conservantes conocidos existentes se pueden añadir a la composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal en la presente invención según sea necesario. Los ejemplos de los conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo, cloruro de benzalconio, sorbato de potasio, edetato de sodio, clorbutanol, fenoxietanol, benzoato de sodio y similares, y preferiblemente parabenos tales como parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de un tipo o dos o más tipos.

**[0031]** Además, el estabilizador conocido, anti-oxidante, agente de mejora de olor existentes, y similares pueden añadirse a la composición en la presente invención según sea necesario. Los aditivos incluyen específicamente, por ejemplo, estabilizadores como ácido cítrico, citrato de sodio, edetato de sodio, eritorbato de sodio, antioxidantes como ácido ascórbico y tocoferol, y agentes para mejorar el olor como mentol. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de un tipo o dos o más tipos.

**[0032]** Puesto que la caída de la nariz en la presente invención contiene oxitocina o una sal de adición de ácido del mismo, o un derivado del mismo como un ingrediente activo, la administración de una gota de la nariz en la presente invención es eficaz para la prevención o tratamiento de las enfermedades, por ejemplo, tales como trastorno del espectro autista, esquizofrenia, síndrome de X frágil, trastorno de apego reactivo, obesidad y similares.

**[0033]** La composición de la presente invención se fabrica, por ejemplo, mediante la disolución de oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma en agua y añadiendo a la misma una solución acuosa de un polímero de carboxivinilo separado preparada por disolución de un polímero de carboxivinilo en agua, y ajustando aún más el pH de la solución a un valor deseado mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio.

[Ejemplos]

**[0034]** La presente invención se explica a continuación en los Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los mismos. Tenga en cuenta que, en los ejemplos, parte significa parte en peso y % significa % en peso.

[Ejemplo 1]

**[0035]** A un recipiente de vidrio, se añadió 0,054 g de acetato de oxitocina (0,048 g de oxitocina) y se añadió 30 g de agua purificada para disolver la mezcla. Luego, se añadieron 40 g de solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 1% a la solución de acetato. A la solución, se añadieron 2,40 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH usando un medidor de pH, y se añadió agua purificada para obtener una

cantidad total de 100 g, y por lo tanto se preparó una composición farmacéutica acuosa para la administración a la mucosa nasal. En cuanto a la composición, la osmolalidad se midió usando un analizador osmolar (ARKRAY, Inc., OM-6060), y la viscosidad se midió a 25°C usando un viscosímetro de tipo E (TOKI SANGYO CO., LTD., TVE-25). La lista de composición, pH, osmolalidad y viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. Además, se pulverizaron 100 µl de la composición farmacéutica acuosa preparada para administración a la mucosa nasal sobre una cavidad nasal unilateral de un conejo (conejo blanco japonés, macho, de aproximadamente 3 kg de peso) usando un dispositivo de administración comercial para un fármaco líquido para gotas nasales. Se tomaron muestras de aproximadamente 1 ml de sangre de una vena del oído antes de la administración y a los 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min y 60 min después de la administración, y el nivel de oxitocina en plasma se determinó mediante un método LC-MS/EM. El perfil del nivel de oxitocina en plasma hasta 60 minutos después de la pulverización se muestra en la Fig. 1, y la media y la desviación estándar de AUC0-60min. (entre 5 o 6 conejos) obtenidos de una curva de concentración de tiempo se muestran en la Tabla 1. Tenga en cuenta que AUC0-60min. en la presente solicitud es un área bajo curva de concentración de tiempo en el rango de 0-60 min.

[Ejemplo 2]

**[0036]** A un recipiente de vidrio, se añadió 85 g de agua purificada, 0,054 g de oxitocina de etilo (0,048 g de oxitocina) y 0,50 g de polímero de carboxivinilo se añadieron y se disolvieron mientras se agitaban con un agitador. A la solución, se agregaron 3,00 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH usando un medidor de pH, se agregaron 0,60 ml de solución salina fisiológica para ajustar la viscosidad y se agregó agua purificada para hacer una cantidad total de 100 g, y por lo tanto se preparó una composición farmacéutica acuosa para administración a la mucosa nasal. La osmolalidad y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 1. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. La composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la mucosa nasal se pulverizó sobre una nariz unilateral. Se tomaron muestras de la cavidad de un conejo y de sangre a lo largo del tiempo de manera similar al Ejemplo 1. El perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1 y AUC0-60min. se muestra en la Tabla 1.

[Ejemplo 3]

**[0037]** A un recipiente de vidrio, se añadió 95,55 g de agua purificada, 0,054 g de oxitocina de etilo (0,048 g de oxitocina) y se añadieron 0,50 g de polímero de carboxivinilo y se disolvió mientras se agitaba con un agitador. A la solución, se añadieron 0,60 ml de solución salina para ajustar la viscosidad, se añadieron 3,30 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar un pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH usando un medidor de pH, y por lo tanto se preparó una composición farmacéutica acuosa para administración a la mucosa nasal. La osmolalidad y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 1. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. La composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la mucosa nasal se pulverizó sobre una nariz unilateral. Se tomaron muestras de la cavidad de un conejo y de sangre a lo largo del tiempo de manera similar al Ejemplo 1. El perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1 y AUC0-60 min. se muestra en la Tabla 1.

[Ejemplo 4]

**[0038]** Una composición farmacéutica acuosa para la administración a la mucosa nasal se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, excepto que la cantidad de solución salina para ajustar el pH era 2,30 ml y la cantidad de 0,1 M de solución de hidróxido de sodio para ajustar la viscosidad fue de 3,30 ml. La osmolalidad se midió de manera similar al Ejemplo 1. La viscosidad se midió a 25°C usando un viscosímetro de tipo B (Brookfield company, LVDV-II +). La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. Además, la composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la mucosa nasal se pulverizó sobre una cavidad nasal unilateral de un conejo y se extrajo sangre con el tiempo en de manera similar al Ejemplo 1. El Perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1, y AUC0-60min. se muestra en la Tabla 1.

[Ejemplo Comparativo 1]

**[0039]** composición farmacéutica A se preparó mediante la adición de oxitocina de etilo para Syntocinon (nombre del producto) para ajustar el nivel de oxitocina a 0,048%. El pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la mucosa nasal se midieron de manera similar al Ejemplo 1. El pH y la osmolalidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. Además, la composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la nariz Se roció la mucosa en una cavidad nasal unilateral de un conejo y se tomaron muestras de sangre a lo largo del tiempo de manera similar al Ejemplo 1. El Perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1, y AUC0-60min. se muestra en la Tabla 1.

[Ejemplo Comparativo 2]

5 **[0040]** A un recipiente de vidrio, se añadió 140 g de agua purificada, 20 g de solución de cloruro de benzalconio acuoso al 0,1%, 20 g de agua purificada, y 0,108 g de oxitocina de etilo se añadió y disuelto mientras se agita con un agitador. A la solución, se añadieron 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH  
 10 utilizando un medidor de pH, se añadió agua purificada para obtener una cantidad total de 200 g, y por lo tanto se preparó una composición farmacéutica acuosa para administración a mucosa nasal. La presión osmótica y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 4. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. Además, la composición farmacéutica acuosa preparada para administración a la mucosa nasal se pulverizó sobre una muestra de la cavidad nasal unilateral de un conejo y se tomó sangre a lo largo del tiempo de manera similar al Ejemplo 1. El Perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1 y AUC0-60min. se muestra en la Tabla 1.

15 [Ejemplo comparativo 3]

20 **[0041]** A un recipiente de vidrio, se añadieron 90 g de agua purificada, se añadieron 0,26 g de polímero de carboxivinilo se añadió y se disolvió mientras se agitaba con un agitador, y se añadieron y disolvieron 4,80 g de sorbitol y 0,054 g de acetato de oxitocina. A la solución, se añadieron 0,70 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH usando un medidor de pH, se añadió agua purificada para obtener una cantidad total de 100 g, y por lo tanto una composición farmacéutica acuosa para administración a la mucosa nasal se preparó. La osmolalidad y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 4. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 1. Además, la composición farmacéutica acuosa preparada para la administración a la mucosa nasal se roció sobre muestras de la cavidad nasal unilateral de un conejo y se tomó sangre a lo largo del tiempo de manera similar al Ejemplo 1. El perfil del nivel de oxitocina en plasma obtenido de la medición del nivel de oxitocina en plasma se muestra en la Fig. 1 y AUC0-60 min. se muestra en la Tabla 1.

[Tabla 1]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	
5	Composición (%)	Oxitocina	0,048	0,048	0,048	0,048
		Polímero de carboxivinilo	0,40	0,50	0,50	0,50
		Cloruro de benzalconio	-	-	-	-
		Sorbitol	-	-	-	-
10		0,1 M solución de hidróxido sódico	2,40	3,00	3,30	3,30
		0,1 M ácido hidroclicóric	-	-	-	-
		Salina	-	0,60	0,60	2,30
15		Agua purificada	97,15	95,85	95,55	93,85
	Osmolaridad (mOsm)	2	3	3	9	
	Viscosidad (mPa·s)	2953	1917	2492	106	
	pH	4,1	4,0	4,0	3,9	
20	AUC(0,60min) ± desviación estándar (ng·min/mL)	159 ± 54,3	253,5 ± 74,1	243,9 ± 50,1	155,2 ± 48,5	
		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3		
25	Composición (%)	Oxitocina	0,048	0,048	0,048	
		Polímero de carboxivinilo	-	-	0,26	
		Cloruro de benzalconio	- <sup>1)</sup>	0,01	-	
		Sorbitol		-	4,80	
30		0,1 M solución de hidróxido sódico		-	0,7	
		0,1 M ácido hidroclicóric		0,5	-	
		Salina		-	-	
35		Agua purificada		99,44	94,19	
	Osmolaridad (mOsm)	629	0	276		
	Viscosidad (mPa·s)	- <sup>2)</sup>	2	53		
	pH	4,0	4,0	4,0		
40	AUC(0,60min) ± desviación estándar (ng·min/mL)	22,6 ± 5,4	69,0 ± 14,0	49,5 ± 20,4		

<sup>1)</sup> Preparado al añadir acetato a Syntocinon (nombre de producto) para ajustar el nivel de oxitocina a 0,048%

<sup>2)</sup> No medido

**[0042]** Como se muestra en el Ejemplo 1, la composición preparada mediante el uso de un polímero de carboxivinilo en donde el relación de presión osmótica se ajustó a menos que 1 tenía una absorción transnasal notablemente alta que es 7 veces más alta que la composición (Ejemplo comparativo 1), que se preparó usando Syntocinon (nombre del producto), el único producto comercial de un agente transnasal de oxitocina, y solo ajustando la oxitocina nivel al mismo nivel que en el ejemplo. Además, como se muestra en los Ejemplos 2-4, las composiciones preparadas para contener un polímero de carboxivinilo y tener una relación de presión osmótica menor que 1, en la cual los valores de la viscosidad se ajustaron a 1917, 2492, 106 mPa·s mediante la adición de sales, tenía una absorción transnasal notablemente alta. Los valores de AUC (0-60 min.) fueron particularmente altos en los Ejemplos 2 y 3, en los que se demostró que la composición preparada para exhibir una viscosidad de 1500-2800 mPa·s al agregar una sal tenía un efecto de mejora particularmente alto en la absorción transnasal. Por otro lado, como se muestra en el Ejemplo comparativo 1, la composición preparada agregando oxitocina a Syntocinon (nombre del producto) para hacer que la concentración de oxitocina sea la misma que en el Ejemplo, tenía una baja absorción nasal. Además, como se muestra en el Ejemplo comparativo 2, no se exhibió una alta absorción transnasal en la composición preparada sin usar un polímero de carboxivinilo y solo se ajustó para tener una relación de presión osmótica de menos de 1. Además, como se muestra en el Ejemplo comparativo 3, alta absorción transnasal no se exhibió en la composición preparada usando un polímero de carboxivinilo y se ajustó para tener una relación de presión osmótica cercana a la isotonicidad.

[Ejemplo 5]



**[0043]** A un recipiente de vidrio, 83,55 g de una solución consistente en 0,036% parahidroxibenzoato de metilo/0,018% parahidroxibenzoato de propilo se añadió, 0,282 g de oxitocina de etilo (0,248 g de oxitocina) y 0,60 g de polímero de carboxivinilo se añadieron a esto y se disolvió mientras se agitaba con un agitador. A la solución, se añadieron 3,2 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH usando un medidor de pH, y se añadió agua purificada para obtener una cantidad total de 100 g, y por lo tanto una composición farmacéutica acuosa para la administración a la mucosa nasal se preparó. La osmolalidad y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 1. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 2. Además, 100 µl de la composición farmacéutica acuosa preparada para administración a la mucosa nasal se roció en una cavidad nasal unilateral de un conejo (conejo blanco japonés, macho, de aproximadamente 3 kg de peso, 20 conejos) usando un dispositivo de administración comercial para un fármaco líquido para gotas nasales. Se tomaron muestras de aproximadamente 0,5 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR) de cisterna magna a las 0,5, 1,2, 4 y 8 horas después de la administración, y el nivel de oxitocina en LCR se determinó mediante un método LC-MS/EM.

[Ejemplo 6]

**[0044]** A un recipiente de vidrio, 83,87 g de una solución consistente en 0,036% parahidroxibenzoato de metilo /0,018% parahidroxibenzoato de propilo se añadió, 0,283 g de oxitocina de etilo (0,249 g de oxitocina) y 0,60 g de polímero de carboxivinilo se añadieron a esto y se disolvió mientras se agita con un agitador. A la solución, se añadieron 0,8 ml de solución salina fisiológica para ajustar la viscosidad, se agregaron 3,9 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 M para ajustar el pH a 4,0 mientras se medía el valor de pH utilizando un medidor de pH, y se añadió agua purificada para hacer una cantidad total de 100 g, y por lo tanto se preparó una composición farmacéutica acuosa para administración a la mucosa nasal. La osmolalidad y la viscosidad se midieron de manera similar al Ejemplo 1. La lista de composición, el pH, la osmolalidad y la viscosidad de la composición farmacéutica preparada se muestran en la Tabla 2. La composición farmacéutica acuosa preparada para administración a la mucosa nasal, de manera similar al Ejemplo 5, se roció en una cavidad nasal unilateral de un conejo (conejo blanco japonés, macho, aproximadamente 3 kg de peso, 20 conejos), se extrajeron muestras de CSF de cisterna magna con el tiempo, y el nivel de oxitocina en CSF se determinó mediante un método LC-MS/MS.

[Tabla 2]

		Ejemplo 5	Ejemplo 6
Composición (%)	Oxitocina	0,248	0,249
	Polímero de carboxivinilo	0,60	0,60
	0,036% parahidroxibenzoato de metilo/0,018% solución de parahidroxibenzoato de propilo	83,54	83,86
	0,1 M solución de hidróxido sódico	3,2	3,9
	Salina	-	0,8
	Agua purificada	12,37	10,55
	Osmolaridad (mOsm)	16	16
	Viscosidad (mPs·s)	4141	2116
	pH	4,1	4,1

**[0045]** Como se muestra en el Ejemplo 5, para la composición preparada para contener un polímero de carboxivinilo y tienen una relación osmótica de presión de menos de 1, la vida media del nivel oxitocina en el líquido cefalorraquídeo (CSF) después de la administración transnasal fue de 1,8 h y dos veces o más que el nivel de sangre. Además, como se muestra en el Ejemplo 6, para las composiciones preparadas para contener un polímero de carboxivinilo, tienen una relación de presión osmótica menor que 1 y exhiben una viscosidad ajustada al agregar sales, la vida media del nivel de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la administración transnasal fue de 2,3 h y dos veces o más que la del nivel en sangre. Es decir, se demostró la durabilidad del nivel de oxitocina en el LCR: el nivel de oxitocina en el LCR se mantiene en un nivel alto durante un período prolongado. Por cierto, para el fármaco del Ejemplo comparativo 1, el nivel de oxitocina en el LCR estaba por debajo de la sensibilidad de medición en la mayoría de los individuos.

**[0046]** Esto indica que, en una composición acuosa que contiene oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma, una notable propiedad de migración de oxitocina a fluido cefalorraquídeo y persistencia prolongada del nivel de la oxitocina en el líquido cefalorraquídeo se consiguen mediante la adición de un polímero de carboxivinilo y, al mismo tiempo, reduciendo la relación de presión osmótica a menos de 1. De acuerdo con la presente invención, se puede obtener una gota nasal que mantiene el nivel de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo alto durante un período prolongado.

[Aplicabilidad industrial]

- 5 **[0047]** Una composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal de la presente invención contiene oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma, o un derivado de la misma como ingrediente activo y puede usarse como una gota nasal que tiene una alta absorción de oxitocina a través de mucosa nasal y poca preocupación de seguridad.

**REIVINDICACIONES**

**1.** Una composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal que comprende:

5                    oxitocina o una sal de adición de ácido de la misma o un derivado de la misma seleccionado de

                          i) demoxitocina y carbetocina, y sus sales de adición de ácido; y

                          ii) un derivado en el que se añaden polisacárido y polietilenglicol como un conector;

10                   y un polímero de carboxivinilo, en el que la osmolalidad de la composición es 0-200 mOsm.

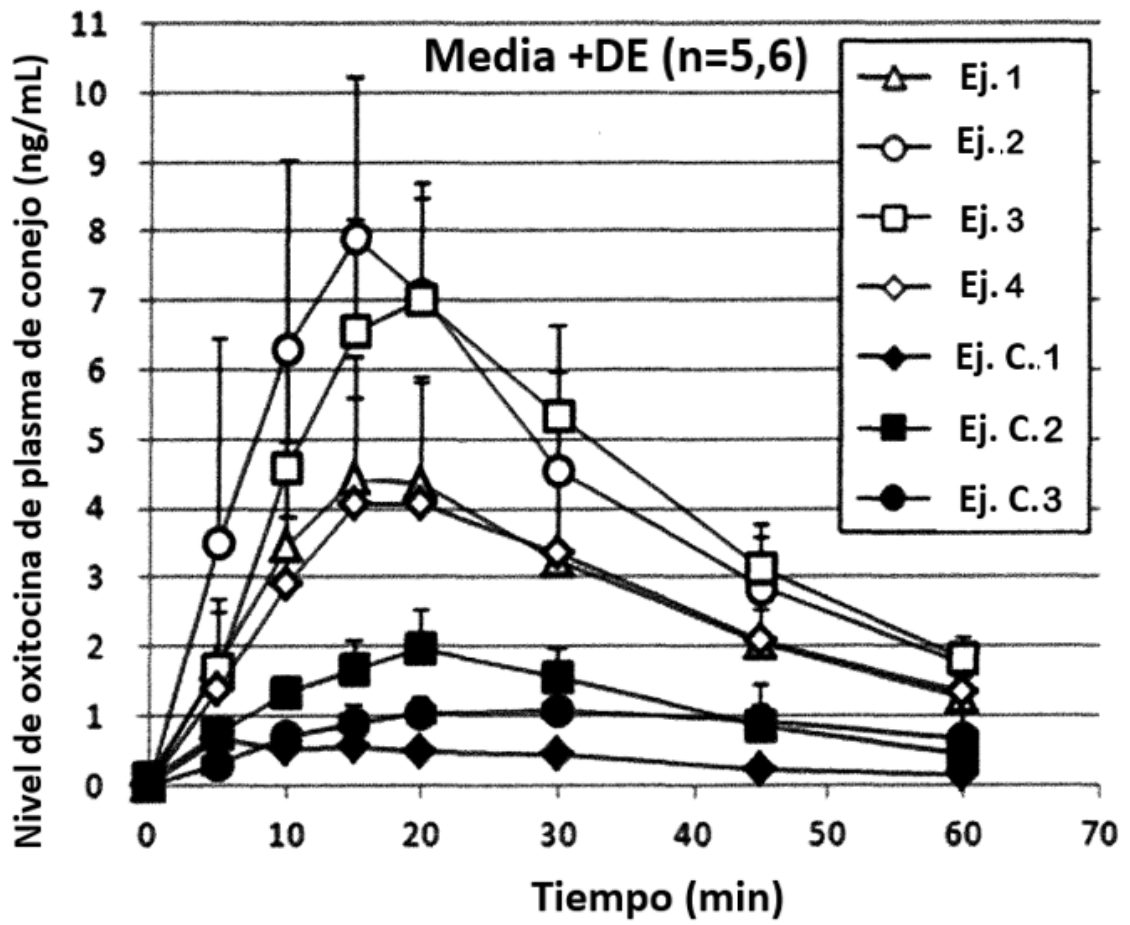
**2.** La composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una sal, en donde una viscosidad de la composición es 100-1000 mPa·s.

15                   **3.** La composición farmacéutica para administración a la mucosa nasal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la viscosidad es 1500-2800 mPa·s.

**4.** La composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el composición farmacéutica contiene 0,1-2,0% en peso de polímero de carboxivinilo basado en la cantidad de la sustancia farmacéutica composición para administración a la mucosa nasal.

20                   **5.** La composición farmacéutica para la administración a la mucosa nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el composición farmacéutica contiene 0.01-20 mM de una sal.

[Fig. 1]



EJ.: Ejemplo, EJ. C.: Ejemplo Comparativo